

CRYSTAL OR BENZIMIDAZOLE COMPOUND

Publication number: JP2001058990 (A)

Publication date: 2001-03-06

Inventor(s): FUJISHIMA SATOSHI; AOKI ISAO; KAMIYAMA KEIJI +

Applicant(s): TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD +

Classification:

- International: **A61K31/4427; A61K31/4439; A61P1/04; C07D401/12;**
A61K31/4427; A61P1/00; C07D401/00; (IPC1-7): A61K31/4439;
A61P1/04; C07D401/12

- European:

Application number: JP20000181640 20000616

Priority number(s): JP20000181640 20000616, JP19990171509 19990617

Also published as:

JP3283252 (B2)

Abstract of JP 2001058990 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a stable antiulcer agent having excellent absorbability by using crystal of methyltrifluoroethoxy-pyridinylmethylsulfinylbenzimidazole compound. **SOLUTION:** This crystal of (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole or its salt is used. The crystal is obtained by subjecting 2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole or its salt to optical resolution or asymmetrically oxidizing 2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]thio]-1H-benzimidazole to give an (R) isomer and crystallizing the isomer. The crystal has excellent antiulcer action, gastric inhibitory action, mucosa protecting action, etc.

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-58990
(P2001-58990A)

(43) 公開日 平成13年3月6日(2001.3.6)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
C 0 7 D 401/12		C 0 7 D 401/12	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/4439		A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/04		A 6 1 P 1/04	

審査請求 有 請求項の数 3 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2000-181640(P2000-181640)
(22) 出願日 平成12年6月16日(2000.6.16)
(31) 優先権主張番号 特願平11-171509
(32) 優先日 平成11年6月17日(1999.6.17)
(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934
武田薬品工業株式会社
大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(72) 発明者 藤島 聡
兵庫県三田市富士が丘1丁目1番地の6
(72) 発明者 青木 勲
兵庫県川西市大和東3丁目17番地の1
(72) 発明者 神山 圭司
大阪府茨木市松ヶ本町5番41号
(74) 代理人 100114041
弁理士 高橋 秀一 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ペンズイミダゾール化合物の結晶

(57) 【要約】

【課題】 優れた抗潰瘍剤として有用な新規結晶の提供。
【解決手段】 (R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールまたはその塩の結晶およびそれを含有する医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールまたはその塩の結晶。

【請求項2】 (R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールの結晶。

【請求項3】 粉末X線回折の格子面間隔(d)が11.68、6.77、5.84、5.73、4.43、4.09、3.94、3.89、3.69、3.41、3.11オングストロームに特徴的ピークが現われる粉末X線回折パターンを有する請求項2記載の結晶。

【請求項4】 請求項1記載の結晶を含有してなる医薬組成物。

【請求項5】 消化性潰瘍の予防・治療剤である請求項4記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、抗潰瘍作用を有するベンズイミダゾール化合物の結晶に関する。

【0002】

【従来の技術】 抗潰瘍作用を有する2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールまたはその塩は、特開昭61-50978号等に報告されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 より安定で吸収性に優れた抗潰瘍剤が望まれている。

【0004】

【発明が解決するための手段】 2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールは、分子内にキラル硫黄を有し、2種の光学異性体が存在する。本発明者は、鋭意探索した結果、2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールの(R)異性体を光学分割し、結晶化することに成功し、この結晶が医薬として十分満足できるものであることを初めて見出し、これらの知見に基づいて、本発明を完成した。即ち、本発明は、

(1) (R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールまたはその塩の結晶、(2) (R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールの結晶、(3) 粉末X線回折の格子面間隔(d)

が11.68、6.77、5.84、5.73、4.43、4.09、3.94、3.89、3.69、3.41、3.11オングストローム(Å)に特徴的ピークが現われる粉末X線回折パターンを有する前記(2)記載の結晶、(4) 前記(1)記載の結晶を含有してなる医薬組成物、(5) 消化性潰瘍の予防・治療剤である前記(4)記載の医薬組成物等に関する。

【0005】 「(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールまたはその塩」の「塩」としては、例えば金属塩、有機塩基との塩、塩基性アミノ酸との塩などが挙げられ、生理学的に許容される塩が好ましい。金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩などが挙げられる。有機塩基との塩としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N、N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩としては、例えばアルギニン、リジンなどとの塩が挙げられる。(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールまたはその塩の結晶は、水和物であってもよく、非水和物であってもよい。該「水和物」としては、0.5水和物ないし5.0水和物が挙げられる。このうち、0.5水和物、1.0水和物、1.5水和物、2.0水和物、2.5水和物が好ましい。特に好ましくは1.5水和物である。

【0006】 (R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールまたはその塩の結晶は、2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールまたはその塩を光学分割に付すか、2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]チオ]-1H-ベンズイミダゾールを不斉酸化することにより(R)異性体を得た後、これを結晶化させて得られる。光学分割の方法としては、自体公知の方法が挙げられ、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。不斉酸化は、自体公知の方法が用いられる。「分別再結晶法」としては、ラセミ体と光学活性な化合物

〔例、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシン等〕とで塩を形成させ、これを分別再結晶法などによって分離し、所望に

より中和工程に付し、フリーの光学異性体を得る方法が挙げられる。「キラルカラム法」としては、ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）に付す方法が挙げられる。例えば液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM（トーソー社製）またはダイセル社製CHIRALシリーズなどのキラルカラムにラセミ体を添加し、水、緩衝液（例、リン酸緩衝液）、有機溶媒（例、ヘキサン、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン、トリエチルアミンなど）、またはこれらの混合溶媒で展開して光学異性体を分離する方法が挙げられる。例えばガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB（ジエールサイセンス社製）などのキラルカラムを使用して分離する方法が挙げられる。「ジアステレオマー法」としては、ラセミ体および光学活性な試薬を反応させ（好ましくは、ベンズイミダゾール基の1位に光学活性な試薬を反応させ）てジアステレオマーの混合物を得、次いで通常の分離手段（例、分別再結晶、クロマトグラフィー法等）により一方のジアステレオマーを得た後、化学反応（例、酸加水分解反応、塩基性加水分解反応、加水素分解反応等）に付して光学活性な試薬部位を切り離し、目的とする光学異性体を得る方法が挙げられる。該「光学活性な試薬」としては、例えば、MTPA〔 α -メトキシ- α -（トリフルオロメチル）フェニル酢酸〕、

（一）-メントキシ酢酸などの光学活性な有機酸；（1R-エンド）-2-（クロロメトキシ）-1,3,3-トリメチルビシクロ〔2,2,1〕ヘプタンなどの光学活性なアルコキシメチルハライドなどが挙げられる。

【0007】2-[[[3-メチル-4-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールまたはその塩は、特開昭61-50978号公報、USP 4,628,098等に記載の方法またはこれらに準じた方法により製造される。

【0008】結晶化の方法としては、自体公知の方法が挙げられ、例えば、溶液からの結晶化、蒸気からの結晶化、溶融体からの結晶化が挙げられる。該「溶液からの結晶化」の方法としては、例えば濃縮法、除冷法、反応法（拡散法、電解法）、水熱育成法、融解法などが挙げられる。用いられる溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム等）、飽和炭化水素類（例、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等）、エーテル類（例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル等）、ケトン類（例、アセトン等）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシド等）、酸アミド類（例、N,N-ジメチルホルムアミド等）、エステル類（例、酢酸エチル

等）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等）、水などが用いられる。これらの溶媒は単独あるいは二種以上を適当な割合（例、1:1ないし1:100）で混合して用いられる。該「蒸気からの結晶化」の方法としては、例えば気化法（封管法、気流法）、気相反応法、化学輸送法などが挙げられる。該「溶融体からの結晶化」の方法としては、例えばノルマルフリージング法（引上げ法、温度傾斜法、ブリッジマン法）、帯溶融法（ゾーンレベリング法、フロートゾーン法）、特殊成長法（VLS法、液相エピタキシー法）などが挙げられる。得られた結晶の解析方法としては、X線回折による結晶解析の方法が一般的である。さらに、結晶の方位を決定する方法としては、機械的な方法または光学的方法なども挙げられる。

【0009】かくして得られた（R）-2-[[[3-メチル-4-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールまたはその塩の結晶（以下、「本発明の結晶」と略記することもある）は、優れた抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、粘膜保護作用、抗ヘリコバクター・ピロリ作用等を有し、また毒性は低いため、医薬品として有用である。しかも、R体を結晶化することにより、安定性が向上するだけでなく、取り扱いが容易になり、再現性良く固体の医薬組成物に製造することができる。また、本発明の結晶を経口投与した場合、ラセミ体に比べて吸収性に優れ、作用が速く発現する。また、本発明の結晶を投与した場合、ラセミ体に比べてC_{max}（最大血中濃度）は高く、AUC（area under the concentration-time curve）は大きくなり、かつ蛋白結合率が高くなること等により代謝されにくくなり、作用の持続時間が長くなる。従って、投与量が少量で、かつ副作用の少ない医薬品として有用である。

【0010】本発明の結晶は、哺乳動物（例、ヒト、サル、ヒツジ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなど）において、消化性潰瘍（例、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、ゾリンジャー・エリソン（Zollinger-Ellison）症候群等）、胃炎、逆流性食道炎、NUD（Non Ulcer Dyspepsia）、胃癌、胃MAL Tリンパ腫等の治療および予防、ヘリコバクター・ピロリ除菌、消化性潰瘍、急性ストレス潰瘍および出血性胃炎による上部消化管出血の抑制、侵襲ストレス（手術後に集中管理を必要とする大手術や集中治療を必要とする脳血管障害、頭部外傷、多臓器不全、広範囲熱傷から起こるストレス）による上部消化管出血の抑制、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍の治療および予防；手術後ストレスによる胃酸過多および潰瘍の治療および予防、麻酔前投与等に有用である。本発明の結晶は、毒性が低く、そのままあるいは自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば

錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、口腔内崩壊錠、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤、貼布剤などとして、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。本発明の結晶の本発明の医薬組成物中の含有量は、組成物全体の約0.01ないし100重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などによっても異なるが、例えば抗潰瘍剤として、成人（60kg）に対し経口的に投与する場合、有効成分として約0.5～1500mg/日、好ましくは約5～150mg/日である。本発明の結晶は、1日1回または2～3回に分けて投与してもよい。

【0011】本発明の医薬組成物の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、水溶性高分子、塩基性無機塩；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などがあげられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、酸味剤、発泡剤、香料などの添加物を用いることもできる。該「賦形剤」としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、酸化チタンなどが挙げられる。該「滑沢剤」としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸などが挙げられる。該「結合剤」としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース、 α -デンプン、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末、ゼラチン、プルラン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

【0012】該「崩壊剤」としては、（1）クロスボイドン、（2）クロスカルメロースナトリウム（FMC-旭化成）、カルメロースカルシウム（五徳薬品）などスーパー崩壊剤と称される崩壊剤、（3）カルボキシメチルスターチナトリウム（例、松谷化学（株）製）、

（4）低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（例、信越化学（株）製）、（5）コーンスターチ等が挙げられる。該「クロスボイドン」としては、ポリビニルポリピロリドン（PVPP）、1-ビニル-2-ピロリジノンホモポリマーと称されているものも含め、1-エチニル-2-ピロリジノンホモポリマーという化学名を有し架橋されている重合体のいずれであってもよく、具体例としては、コリドンCL（BASF社製）、ポリプラスドンXL（ISP社製）、ポリプラスドンXL-10（ISP社製）、ポリプラスドンINF-10（ISP社製）などである。該「水溶性高分子」としては、例えばエタノール可溶性水溶性高分子（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（以下、HPCと記載することがある）などのセルロース誘導体、ポリビニルピロリドンなど）、エタノール不溶性水溶性高分子（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下、HPMCと記載することがある）、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース誘導体、ポリ

アクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、グアーガムなど）などが挙げられる。該「塩基性無機塩」としては、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩が挙げられる。好ましくはマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩である。さらに好ましくはマグネシウムの塩基性無機塩である。該ナトリウムの塩基性無機塩としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウムなどが挙げられる。該カリウムの塩基性無機塩としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなどが挙げられる。該マグネシウムの塩基性無機塩としては、例えば、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、珪酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト $[Mg_3Al_2(OH)_8 \cdot CO_2 \cdot 4H_2O]$ および水酸化アルミナ・マグネシウム、好ましくは、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムなどが挙げられる。該カルシウムの塩基性無機塩としては、例えば、沈降炭酸カルシウム、水酸化カルシウムなどが挙げられる。

【0013】該「溶剤」としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油などが挙げられる。該「溶解補助剤」としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。該「懸濁化剤」としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

【0014】該「等張化剤」としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。該「緩衝剤」としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。該「無痛化剤」とし

10

20

30

40

50

ては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。該「防腐剤」としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。該「抗酸化剤」としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロールなどが挙げられる。該「着色剤」としては、例えば食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号などの食用色素；食用レーキ色素、ベンガラなどが挙げられる。該「甘味剤」としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。該「酸味剤」としては、例えばクエン酸（無水クエン酸）、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。該「発泡剤」としては、例えば重曹などが挙げられる。該「香料」としては、合成物および天然物のいずれでもよく、例えばレモン、ライム、オレンジ、メントール、ストロベリーなどが挙げられる。

【0015】本発明の結晶は、自体公知の方法に従い、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤または滑沢剤などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。腸溶性製剤とする場合、腸溶層と薬剤含有層との間に両層の分離を目的として、自体公知の方法により中間層を設けることもできる。本発明の結晶を口腔内崩壊錠とする場合、例えば、結晶セルロースおよび乳糖を含有する核を、本発明の結晶および塩基性無機塩で被覆し、さらに水溶性高分子を含む被覆層で被覆して組成物を得、得られた組成物をポリエチレングリコールを含有する腸溶性被覆層で被覆し、クエン酸トリエチルを含有する腸溶性被覆層で被覆し、ポリエチレングリコールを含有する腸溶性被覆層で被覆し、さらにマンニトールで被覆して細粒を得、得られた細粒と添加剤とを混合し、成形する方法等が挙げられる。上記「腸溶性被覆層」としては、例えば、セルロースアセテートフタレート(CAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸共重合体〔例えば、オイドラギット(Eudragit) L30D-55 (商品名;レーム社製)、ポリコートMAE30DP (商品名;BASF社製)、ポリキッドPA30 (商品名;三洋化成社製) など〕、カルボキシメチルエチルセルロース、セラックなどの水系腸溶性高分子基剤；メタアクリル酸共重合体〔例えば、オイドラギットNE30D (商品名)、オイドラギットRL30D (商品名)、オイドラギットRS30D (商品名) など〕などの徐放性基剤；水溶性高分子；クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、アセチル化モノグリセリド、トリアセチン、ヒマシ油などの可塑剤等の一種または二種以上混合したものなどが挙げられる。上記「添加剤」としては、例えば水溶性糖アルコール

(例、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、還元澱粉糖化物、キシリトール、還元パラチノース、エリスリトールなど)、結晶セルロース(例、セオラスKG801、アビセルPH101、アビセルPH102、アビセルPH301、アビセルPH302、アビセルRC-591 (結晶セルロース・カルメロースナトリウム) など)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(例、LH-22、LH-32、LH-23、LH-33 (信越化学(株)) およびこれらの混合物など)などが用いられ、さらに結合剤、酸味料、発泡剤、甘味剤、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、賦形剤、崩壊剤なども用いられる。

【0016】本発明の結晶は、さらに他の1ないし3種の活性成分と併用してもよい。該「他の活性成分」としては、例えば、抗ヘリコバクター・ピロリ活性物質、イミダゾール系化合物、ビスマス塩、キノロン系化合物等が挙げられる。このうち、抗ヘリコバクター・ピロリ活性物質、イミダゾール系化合物等が好ましい。該「抗ヘリコバクター・ピロリ活性物質」としては、例えばペニシリン系抗生物質(例、アモキシシリン、ベンジルペニシリン、ピペラシリン、メシリナム等)、セフェム系抗生物質(例、セフィキシム、セファクロル等)、マクロライド系抗生物質(例、エリスロマイシン、クラリスロマイシン等)、テトラサイクリン系抗生物質(例、テトラサイクリン、ミノサイクリン、ストレプトマイシン等)、アミノグリコシド系抗生物質(例、ゲンタマイシン、アミカシン等)、イミペネムなどが挙げられる。中でもペニシリン系抗生物質、マクロライド系抗生物質等が好ましい。該「イミダゾール系化合物」としては、例えばメトロニダゾール、ミコナゾール等が挙げられる。該「ビスマス塩」としては、例えばビスマス酢酸塩、ビスマスキエン酸塩等が挙げられる。該「キノロン系化合物」としては、例えばオフロキサシン、シプロキサシン等が挙げられる。該「他の活性成分」と本発明の結晶とを自体公知の方法に従って混合し、ひとつの医薬組成物(例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤など)中に製剤化して併用してもよく、それぞれを別々に製剤化し、同一対象に対して同時にまたは時間差を置いて投与してもよい。

【0017】

【発明の実施の形態】以下に、参考例、実施例および実験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。以下の参考例、実施例において、室温は、約15~30℃を意味する。融点は、Micro Melting Point Apparatus (柳本製作所製)を用いて測定し、補正していない数値を示した。¹H-NMRは、Varian Gemini-200を用いて測定し、CDCl₃を溶媒として用い、内部標準のテトラメチルシランからのケ

ミカルシフト δ (ppm)を示した。IRは、SHIMADZU FTIR-8200で測定した。UVは、HITACHI U-3200 Spectrophotometerで測定した。旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ は、DIP-370 Digital polarimeter (日本分光 (JASCO) 製)を用い、20℃で測定した。光学純度の測定は、キラルカラムを用いてHPLC (カラム: CHIRALCEL OD 4.6mm ϕ ×250mm、温度: 約20℃、移動相: ヘキサン/2-プロパノール=80/20またはヘキサン/2-プロパノール=85/15、流速: 1.0mL/分、検出波長: 285nm)により行った。スルホキシドの絶対構造を決定するための結晶のX線回折データは、Cu-K α 線を用い、四軸回折計 (RIGAKU AFC5R)により測定した。直接法で初期位相を決定し、SHELXL-93で構造を精密化した。粉末X線回折は、X-ray Powder Diffractometer Rigaku RINT2500 (ultraX18) No. PX-3を用いて測定した。その他の本明細書中で記号は以下の意味を示す。

s: シングレット

d: ダブレット

t: トリプレット

q: クアルテット

m: マルチプレット

bs: ブロードシングレット

J: 結合定数

【0018】

【実施例】 参考例1

(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (R(+)-ランソプラゾール) の分取

2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (ランソプラゾール) (ラセミ体) (3.98g) を、下記移動相 (330mL) およびアセトニトリル (37mL) に溶解し、HPLC (カラム: CHIRALCEL OD 2.0mm ϕ ×250mm、温度: 30℃、移動相: ヘキサン/2-プロパノール/エタノール=255/35/10、流速: 1.6mL/分、検出波長: 285nm、1ショット: 20-25mg) にて分画した。保持時間が小さい光学異性体の分画を集めて濃縮し、各ロットを集めてエタノールに溶解し、0.45 μ mのフィルターで濾過し、濾液にヘキサンを加えて再び乾固し、R(+)-ランソプラゾール (1.6g、光学純度 >97.6% ee) をアモルファスとして得た。得られたアモルファスを、再度上記と同様にして分画および分取し、R(+)-ランソプラゾール (1.37g、光学純度 >99.9% ee)

e) をアモルファスとして得た。

$[\alpha]_D^{20}=+174.3^\circ$ (c=0.994%, CHCl₃)

【0019】 参考例2

(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (R(+)-ランソプラゾール) の分取

ランソプラゾール (ラセミ体) (34.2g) を、トリエチルアミン (0.2%) を含む2-プロパノール (1710mL) およびヘキサン (1140mL) に溶解し、HPLC (カラム: CHIRALCEL OD 5.0mm ϕ ×500mm、温度: 室温、移動相: ヘキサン/2-プロパノール=85/15、流速: 60mL/分、検出波長: 285nm、1ショット: 約300mg) にて各光学異性体を分取した。保持時間が小さい光学異性体の分画を集めて濃縮し、各ロットを集めてエタノール (250mL) に溶解し、トリエチルアミン (3mL) を添加後、0.45 μ mのフィルターで濾過した。濾液を濃縮し、ヘキサンを加えて再び乾固し、R(+)-ランソプラゾール (9.31g、光学純度 98.3% ee) をアモルファスとして得た。

【0020】 実施例1

(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (R(+)-ランソプラゾール) の結晶

参考例1で得られたアモルファスのR(+)-ランソプラゾール (100mg) をアセトニトリル (1mL) に溶解し、窒素気流下、室温でゆっくりとアセトニトリルを蒸発させた。結晶が生成し始めた後に、ジエチルエーテル (1.5mL) を加え、栓をして室温で放置した。かくして生成された結晶のX線構造解析を行い、スルホキシドの絶対配置はR配置であることが、フラックパラメータを用いた判定法により判明した。残りの結晶を濾取し、ジエチルエーテル (1mL) で2回洗浄後、減圧下乾燥することによりR(+)-ランソプラゾールの結晶 (38mg) を得た。

融点: 144.0-144.5℃ (分解)

元素分析

理論値: C: 52.03, H: 3.82, N: 11.38, S: 8.68, F: 15.43, O: 8.66

分析値: C: 52.08, H: 3.76, N: 11.58, S: 8.75, F: 15.42

¹H-NMR: 2.25(3H, s), 4.40(2H, q, J=7.8Hz), 4.68(1H, d, J=13.8Hz), 4.85(1H, d, J=13.8Hz), 6.69(1H, d, J=6.0Hz), 7.29-7.39(2H, m), 7.52(1H, m), 7.81(1H, m), 8.37(1H, d, J=6.0Hz), 11.00(1H, bs).

IR ($\nu_{cm^{-1}}$): 3081, 3042, 2984, 1586, 1478, 1441, 1306, 1267, 1163.

UV_{max} (CHCl₃) : 283.7 nm

$[\alpha]_D^{25} = +199.2^\circ$ ($c = 0.202\%$, CHCl₃)

【0021】

【表1】

結晶データと構造精密化パラメータ

分子式	: C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ F ₃ S
分子量	: 369.36
結晶の色、形状	: 無色、板状
大きさ	: 0.40×0.30×0.04 (mm)
晶系	: 単斜晶
格子定数	: a = 8.549(1) (Å) b = 23.350(1) (Å) c = 8.720(2) (Å) β = 103.90(1) (°) V = 1689.8(4) (Å ³)
空間群	: P2 ₁
Z	: 4
密度 (計算値)	: 1.452 (g/cm ³)
有効反射数/パラメータ数	: 9.12
R(I≥2σ(I))	: 0.036
フラックパラメータ	: -0.02 (2)

【0022】実施例2

(R)-2-[[(3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール (R (+)-ランソプラゾール) の結晶

参考例2で得られたアモルファスの (R)-2-[[(3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール (9.17 g) をアセトン (20 mL) に溶解し、軽く加温しながら水 (15 mL) を加えた。室温で一晩放置後、水 (20 mL) を加え、超音波処理した。固体を濾取し、水 (30 mL、2

0 mL) で洗浄後、ジイソプロピルエーテル (20 mL) で洗浄した。減圧乾燥し、固体 (9.10 g) を得た。得られた固体 (9.00 g) をアセトン (30 mL) に溶解し、濾過後、濾液にジイソプロピルエーテル (50 mL) を加えた。結晶の種を入れ、室温で一晩放置した。析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテル (10 mL) で3回洗浄した。減圧乾燥し、結晶 (7.85 g) を得た。得られた結晶 (7.80 g) をアセトン (22.5 mL) および水 (30 mL) に加温溶解し、室温で1時間放置した。析出した固体を濾取し、アセトン-水 (1:4) (15 mL) で洗浄し、減圧乾燥することにより、固体 (3.88 g) を得た。得られた固体 (3.88 g) をアセトン (4 mL) に加熱溶解し、ジイソプロピルエーテル (14 mL) を加えた。室温で30分間放置した。析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテル (6 mL) で2回洗浄した。減圧乾燥し、R (+)-ランソプラゾールの結晶 (3.40 g, 光学純度 99.8% ee) を得た。

融点: 147.0-148.0℃ (分解)

20 元素分析

理論値: C: 52.03, H: 3.82, N: 11.38, S: 8.68, F: 15.43, O: 8.66

分析値: C: 51.85, H: 3.92, N: 11.26, S: 8.82, F: 15.22

¹H-NMR: 2.24(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.8Hz), 4.74(1H, d, J=13.6Hz), 4.87(1H, d, J=13.6Hz), 6.68(1H, d, J=5.8Hz), 7.26-7.36(2H, m), 7.45(1H, m), 7.78(1H, m), 8.35(1H, d, J=5.8Hz).

IR (ν_{cm⁻¹}): 3083, 3034, 2975, 1586, 1478, 1441, 1306, 1267, 1163

UV_{max} (CHCl₃) : 283.6 nm

$[\alpha]_D^{25} = +180.3^\circ$ ($c = 1.004\%$, CHCl₃)

【0023】

【表2】

2 θ (°)	半価幅	d値(Å)	相対強度 (%)
7.560	0.141	11.6841	100
13.060	0.165	6.7733	44
15.160	0.141	5.8394	55
15.440	0.141	5.7342	84
20.040	0.165	4.4271	23
21.720	0.165	4.0883	89
22.560	0.141	3.9380	24
22.820	0.141	3.8937	24
24.080	0.165	3.6927	37
26.120	0.118	3.4088	32
28.680	0.165	3.1100	20

【0024】実施例3

(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール (R (+)-ランソプラゾール) 1, 5水和物の結晶

参考例1で得られたアモルファスの(R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール (100mg) をエタノール (0.15mL) に溶解し、水 (0.15mL) を加えた。種を入れ、室温で1時間放置した。析出した結晶を濾取し、水 (2mL) で2回洗浄後、減圧下乾燥するこ*

粉末X線回折のデータ

* とにより (R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール (R (+)-ランソプラゾール) 1, 5水和物の結晶 (96mg) を得た。

融点: 76.0-80.0℃

元素分析

理論値: C: 48.48, H: 4.32, N: 10.60, S: 8.09, F: 14.38, O: 14.13

分析値: C: 48.52, H: 4.44, N: 10.49

【0025】

【表3】

2 θ (°)	半価幅	d値(Å)	相対強度 (%)
6.680	0.165	13.2212	9
9.200	0.165	9.6046	21
9.960	0.141	8.8734	25
10.980	0.165	8.0513	42
13.380	0.141	6.6120	22
14.960	0.141	5.9170	63
15.680	0.165	5.6469	100
17.640	0.212	5.0237	34
19.760	0.212	4.4892	33
25.420	0.188	3.5010	23
29.800	0.188	2.9957	20

【0026】実験例1

ラットおける水浸拘束ストレス負荷による胃粘膜損傷に対する抑制作用

雄性SD系ラット (7週齢; 体重230-250g) を

24時間絶食後、拘束ケージに入れ、23℃の恒温水槽中に立位で剣状突起下まで浸すことによりストレスを負荷した。5時間後、ラットをケージから取り出し炭酸ガスで致死させ、胃を摘出した。食道下部をクリップで閉

塞後、十二指腸から1%ホルマリン液(10mL)を胃内に注入し、十二指腸を閉塞し、同液中に浸した。10分後、大彎に沿って切開し、個々の粘膜損傷の長さ(mm)を実体顕微鏡下に計測した。個々の胃における損傷の長さの総和を胃粘膜損傷指数とした。実施例2で得られたR(+)-ランソプラゾールの結晶を、0.05M NaHCO₃を含む0.5%メチルセルロース(pH *

*9.5)に懸濁し、ストレス負荷の30分前に経口投与した(投与容量2mL/kg)。各処置の例数は一群9匹とした。対照群(溶媒投与群)と薬物投与群との比較にはSteelの検定を用いた。結果を〔表4〕に示す。

【0027】

【表4】

被 験 薬 物	用 量 (mg/kg)	胃粘膜損傷指数 (mm)	抑制率 (%)
対 照	—	10.9 ± 1.9	—
(R)-ランソプラゾール結晶	3	0.2 ± 0.2 *	98.0

胃粘膜損傷指数は、各群9例の平均値±標準誤差を示す。

*p<0.01 (対照群との比較; Steelの検定)

【0028】実験例2

実施例2で得られたR(+)-ランソプラゾールの結晶および参考例1で得られたR(+)-ランソプラゾールのアモルファスのそれぞれ約5mgを、無色ガラス瓶にとり、60℃(開栓)下で保存したときの安定性を調べた。保存終了後の試料を移動相に溶かして25mLとした液(濃度:約0.2mg/mL)を、イニシャル品を用いて調製した標準溶液と共に下記のHPLC条件で分析し、得られたピーク面積から含量(残存率)を算出した。結果を〔表5〕に示す。

※HPLC分析条件

検出波長:UV275nm

カラム:YMC Pro C18 4.6×150mm

移動相:水/アセトニトリル/トリエチルアミン(63:37:1)にリン酸を加えてpH7に調整した液

流速:1.0mL/分

カラム温度:40℃

注入量:10μL

【0029】

【表5】

試 料	保存期間	性状	含量(残存率)
結 晶	1週間	淡褐色	97.0
	2週間	褐色	93.8
	4週間	褐色	91.7
アモルファス	1週間	褐色	70.8
	2週間	黒褐色	57.5

【0030】60℃(開栓)下で保存したとき、結晶では4週間後まで90%以上の含量を保ったが、アモルファスでは1週間後で70.8%、2週間後で57.5%の含量に低下した。これより、R(+)-ランソプラゾールの結晶が、R(+)-ランソプラゾールのアモルファスに比べて非常に安定であり、医薬品として用いる場合に優れていることは明らかである。

【0031】

【発明の効果】本発明の結晶は、優れた抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、粘膜保護作用、抗ヘリコバクター・ピロリ作用等を有し、また毒性は低いため、医薬品として

有用である。しかも、(R)異性体を結晶化することにより、安定性が向上するだけでなく、取り扱いが容易になり、再現性良く固体の医薬組成物に製造することができる。また、本発明の結晶を経口投与した場合、ラセミ体に比べて吸収性に優れ、作用が速く発現する。また、本発明の結晶を投与した場合、ラセミ体に比べてC_{max}は高く、AUCは大きくなり、かつ蛋白結合率が高くなること等により代謝されにくくなり、作用の持続時間が長くなる。従って、投与量が少量で、かつ副作用の少ない医薬品として有用である。

【手続補正書】

【提出日】平成12年10月30日(2000.10.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール*

*ルまたはその塩の結晶。

【請求項2】 (R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールの結晶。

【請求項3】 粉末X線回折の格子面間隔(d)が11.68、6.77、5.84、5.73、4.43、4.09、3.94、3.89、3.69、3.41、3.11オングストロームに特徴的ピークが現われる粉末X線回折パターンを有する請求項2記載の結晶。

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC26 DD12 EE01
 4C086 AA01 AA02 BC39 GA07 GA08
 GA15 MA01 MA04 NA03 NA11
 ZA68